

THÈSE
DE
DOCTORAT DE MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Jean SOUILHÉ

Né à Gramat (Lot), le 2 Septembre 1906

Externe des Hôpitaux de Paris

Rapports
entre maladie de Barsedow
et adenome toxique

Action de la médication iodée
sur leur structure histologique

Président de Thèse : M. le Professeur Lœper

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

THÈSE
DE
DOCTORAT DE MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)
PAR

Jean SOUILHÉ

Né à Gramat (Lot), le 2 Septembre 1906
Externe des Hôpitaux de Paris

Rapports
entre maladie de Barsedow
et adenome toxique

Action de la médication iodée
sur leur structure histologique

Président de Thèse : M. le Professeur Lœper

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUE & C^{ie}, EDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU.
Clinique propédeutique	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Professeur sans chaire	LÉON BERNARD.
	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Physiologie.....	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie.....	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie.....	JOYEUX.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pharmacologie.....	MERCIER FERNAND.
Histologie.....	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique.....	VAUDESCAL
Ophtalmologie.....	VELTER.
Histologie.....	VERNE.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	} GUENIOT. LEQUEUX.
Parasitologie	
Physique	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	ZIMMERN.
	RETTERER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique chirurgicale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, pro- fesseur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PERE

le docteur O. SOUILHÉ

A MON PERE

le docteur PAUL SOUILHÉ

A MA MÈRE

Meis et amicis

A Monsieur le docteur CAILLIAU

*Chef de laboratoire à l'hôpital Saint-Louis,
professeur d'anatomie pathologique à l'école de
médecine de Rouen*

*qui nous a inspiré cette thèse et a
bien voulu nous aider de ses pré-
cieux conseils.*

A Monsieur le Professeur LÉPER

*Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine,
médecin de l'hôpital de la Pitié*

*en remerciement de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la prési-
dence de cette thèse.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Stages

M. le Professeur SERGENT (1924-1925).

Monsieur le Professeur LEJARS (1925).

M. le Docteur COURCOUX.

Externat

M. le Docteur DESCOMPS (*in memoriam*) (1926).

M. le Docteur P.-E. WEIL (1927).

M. le Professeur LÆPER (1928).

M. le Professeur LEREBoullet (1929).

M. le Docteur LOUSTE (1930).

HISTORIQUE

La distinction entre maladie de Basedow et goître simple accompagné de signes d'hyperthyroïdie est très ancienne et remonte presque à l'époque où le goître exophtalmique fut décrit.

Les premiers, des auteurs français, *Gauthier de Charolles*, *Duhamel* montrent l'apparition des signes de la maladie de Basedow chez un malade porteur d'un goître simple.

C'est surtout *Pierre Marie*, en 1897, qui établit une distinction nette entre maladie de Basedow primitive débutant sur un corps thyroïde normal, et goître simple basedowifié. *Bérard*, vers 1899, étudie ces différentes formes et conclue à l'existence de goîtres exophtalmiques secondaires à un goître simple : le nom de goître basedowifié est adopté.

Poncet, *Leriche* préfèrent au nom de goître basedowifié celui de goître basedowifiant, se basant sur le fait que le goître n'agirait que comme une épine irritative qui causerait la transformation basedowienne de la glande.

Certains auteurs américains, étudiant la question à

leur tour, modifient les termes employés et poussent plus loin cette distinction.

En 1912, *Plummer* oppose nettement le goître exophtalmique ou maladie de Graves-Basedow à ce qu'il appelle désormais l'adénome toxique. Sous ce nom, *Plummer* range toute une catégorie de faits assez disparates, depuis le goître basedowifié et la maladie de Basedow fruste jusqu'à la simple névrose thyroïdienne, et même ce que l'on peut appeler avec Gilbert-Dreyfus, les états para-basedowiens, qui semblent relever plutôt d'un état de sympathicotonie que d'une affection de la thyroïde. Il en décrit une symptomatologie qu'il oppose à celle du goître exophtalmique : absence ou grande discrétion des signes oculaires, rareté du tremblement, tachycardie modérée, métabolisme basal moins élevé que dans la maladie de Basedow, évolution plus régulière, et sans poussées paroxystiques. Il base de plus cette opposition sur l'aspect anatomo-pathologique différent des deux affections, sur l'action bienfaisante de l'iode dans la maladie de Basedow, alors qu'il resterait sans effets sur l'adénome toxique ou même l'aggraverait. Enfin, au point de vue chirurgical, une ablation localisée de l'adénome toxique amène des guérisons très fréquentes et une ablation même étendue de goître exophtalmique laisse souvent persister des troubles.

Il en conclut qu'il s'agit là de deux affections différentes et de pathogénie différente. Et il expose une théorie suivant laquelle les troubles causés par l'adénome toxique révéleraient seuls de l'hyperfonctionne-

ment de la glande; ceux de la maladie de Basedow seraient dus à une transformation des substances secrétées par la thyroïde, à une dysthyroïdie.

Cette théorie résolument dualiste est loin d'avoir rallié tous les auteurs, non seulement en France, mais aussi en Amérique.

En 1907, *Marine* avait montré l'existence de modifications histologiques assez troublantes dans la maladie de Basedow après l'administration d'un traitement iodé. Plus tard, *Rienhoff* continuant ses recherches au Johns Hopkins Hospital de Baltimore, avec l'aide de la médication iodée, et sous le contrôle constant du métabolisme basal et de l'examen histologique, montre le passage de l'aspect de Basedow typique à celui du prétendu adénome toxique : sa conclusion est que l'adénome toxique n'est qu'une forme des hyperthyroïdies au même titre que la maladie de Basedow dont on ne peut le séparer.

Nous n'avons pas la prétention de trancher une question aussi discutée. Nous voudrions simplement, au sujet de deux malades examinés et traités dans le service du professeur Petit, à l'Hôtel-Dieu de Rouen, exposer quelques faits qui semblent venir confirmer les travaux de Rienhoff.

HISTOLOGIE DU CORPS THYROÏDE NORMAL DE LA MALADIE DE BASEDOW ET DE L'ADÉNOME TOXIQUE

Il convient avant tout, pour se faire une opinion sur la valeur des théories uniciste et dualiste, de connaître la structure du corps thyroïde normal au cours de son développement et chez l'adulte et les modifications qu'il subit, d'une part dans la maladie de Basedow, d'autre part dans l'adénome thyro-toxique.

La glande thyroïde se développe aux dépens d'un bourgeon médian de l'épithélium bucco-pharyngé appelé canal thyro-glosse de His, qui tronçonné par l'ébauche hyroïdienne, se bifurque en arrière de l'os hyoïde en deux branches latérales. Il est d'abord rattaché à l'épithélium lingual par un pédicule qui disparaît normalement mais peut persister parfois et forme le cordon thyro-glosse aboutissant au foramen cœcum.

D'abord creuse, cette ébauche de la glande se transforme en un réseau de cordons pleins anastomosés entre eux et des bourgeons conjonctifs et vasculaires y apparaissent. Vers le quatrième mois, se forment

des vésicules d'abord virtuelles. C'est là l'aspect typique du corps thyroïde fœtal. Peu à peu les vésicules deviennent plus nettes au fur et à mesure qu'apparaît la colloïde. Vers le sixième mois des lobules se constituent, séparés par des travées conjonctives. Le corps thyroïde a acquis dès lors son aspect définitif. Il subira cependant quelques poussées de régression de la colloïde et de diminution de la cavité des vésicules, notamment dans la période prénatale et aussitôt après la naissance.

Chez un adulte normal, il se montre constitué de vésicules, séparées par un stroma conjonctif riche en vaisseaux sanguins, en lymphatiques et en nerfs.

La vésicule thyroïdienne, d'une taille variant de 30 200 μ est bordée de cellules cubiques, bien limitées, reposant sur une vitrée très mince, comportant un noyau central : au pôle externe, on note des vacuoles à contenu non colorables, appelées vacuoles de Bensley au pôle interne, des spherules d'aspect vitreux, les spherules colloïdes.

La vésicule renferme une grande quantité d'une substance homogène, translucide, consistante, de réaction acidophile, appelée colloïde : elle est soluble dans l'eau et contient de l'iode en abondance.

Plusieurs théories existent quant au rôle physiologique de la colloïde. On la considérait autrefois comme le seul produit de sécrétion de la thyroïde, sécrété de dehors en dedans et qui s'accumulait à l'intérieur des vésicules puis en sortait par effraction et pénétrait dans les lymphatiques qui la conduisaient

au système sanguin. Bensley et la plupart des auteurs modernes admettent au contraire que les cellules thyroïdiennes secrètent aussi de dedans en dehors un produit qui passe directement dans le stroma et dans les capillaires sanguins: si l'on examine au microscope une cellule thyroïdienne en train sécréter, on constate que les vacuoles de Bensley se placent au pôle externe, alors qu'elles sont situées au pôle interne aux périodes de repos. La colloïde doit-elle être considérée comme une substance de réserve, ou une substance insuffisamment évoluée et qui doit être réabsorbée par les cellules et s'y transformer avant de passer dans le sang, ou encore une substance de déchet, on ne saurait l'affirmer. Toujours est-il que l'on ne peut mesurer l'intensité du fonctionnement de la cellule thyroïdienne à l'abondance de la colloïde.

Entre les vésicules on rencontre de petits amas pleins non vésiculeux constitués de cellules identiques aux cellules thyroïdiennes, mais sans colloïde. Leur rôle est encore mal défini et l'on ne sait s'ils ne représentent pas des vésicules vidées de leur colloïde, ou encore des vésicules intéressées par la coupe à leur partie toute supérieure, en pleine paroi, comme le remarque Garnier.

Enfin les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs sont extrêmement développés et forment des réseaux très riches qui entourent complètement les vésicules.

Dans une maladie de Basedow récente, quelques caractères importants se retrouvent toujours.

« A faible grossissement... on est frappé, dit le professeur Roussy qui l'a décrite avec soin, de l'homogénéité des lésions, de l'énorme prédominance du tissu épithélial sur le tissu conjonctif, de la pâleur de la substance colloïde qui ne prend pas les colorants basiques et ne se teinte que faiblement par les colorants acides, de la présence de follicules lymphoïdes... et de petits nodules épithéliaux éosinophiles ».

A un grossissement plus fort on constate que les cellules thyroïdiennes, reposant sur une basale conjonctive très mince sont volumineuses, hautes, cylindriques, constituées par un protoplasma chromophile. Le noyau est volumineux, situé à la base de la cellule, bien coloré par les colorants nucléaires qui met en évidence le réseau de lénine. Les cellules tendent à faire dans la cavité vésiculaire des saillies plus ou moins accentuées. Parfois, enfin, on trouve des zones de travées pleines.

La colloïde est peu abondante, très diluée, de coloration pâle, ne se rétracte pas à la coupe. Il est fréquent de noter en son centre des corpuscules chromophiles et des vacuoles sphériques.

Des îlots de cellules épithéliales, éosinophiles, faciles à reconnaître par leurs réactions colorantes et leurs noyaux se rencontrant, soit isolées dans une vésicule, soit groupées en de véritables amas ainsi que des formations lymphoïdes en trainées ou en nodules qui englobent un vaisseau ou un petit acinus.

Les vaisseaux sont très développés, mais leurs parois sont normales, et ils ne présentent aucune ten-

dance à l'oblitération. Le stroma est mince, peu abondant, mais contient une grande quantité de colloïde extra-vésiculaire.

Dans une maladie de Basedow ancienne, ces lésions s'associent aux lésions conjonctives et vasculaires du goitre simple.

Dans tous les cas, ces lésions sont diffuses, uniformes, homogènes, étendues à toute la lame examinée.

Les adénomes toxiques répondent, nous l'avons vu, à de nombreux états. Si l'on tient compte seulement des goitres nodulaires, on constate qu'ils peuvent réaliser essentiellement deux types.

Dans le premier type, vésiculaire, les vésicules sont ectasiées, très grandes, formant parfois de véritables kystes vésiculaires. Elles sont bordées par un épithélium applati, bas; la colloïde qui les remplit est très abondante, épaisse et très chromatophile.

Dans le deuxième type, trabéculaire, on voit des cellules former des saillies de plus en plus marquées vers l'intérieur de la vésicule et finir par la combler entièrement et par la transformer en un cordon plein qui comprime les vésicules voisines : le tissu conjonctif se massant et s'hypertrophiant autour d'elles forme une véritable capsule. La colloïde est très rare ou absente.

Mais dans tous ces cas, les lésions ne sont pas confluentes et restent localisées en des zones bien définies. Des lésions analogues isolées se rencontrent assez souvent dans le tissu avoisinant, séparées entre

elles par des capsules conjonctives et du tissu thyroïdien sain.

En résumé, ces différentes lésions peuvent, si on les compare au corps thyroïde normal, se ramener à deux types : tantôt le tissu thyroïdien tend à se rapprocher du type fœtal par régression vers un aspect trabéculaire, tantôt, au contraire, il évolue vers une différenciation vésiculaire exagérée allant jusqu'à la formation de kystes vésiculaires. Et selon le sens et l'intensité de cette évolution, on peut observer toute une gamme insensible d'aspects histologiques, depuis le goître exophtalmique à vésicules retracts et uniformément serrées les unes contre les autres, jusqu'à la transformation kystique, en passant par l'aspect intermédiaire du corps thyroïde normal.

LES EXPERIENCES DE RIENHOFF

Le traitement de la maladie de Basedow par l'administration d'iode fut pratiqué dès le début par Basedow lui-même et par de nombreux auteurs, sous forme de teinture d'iode et d'iodure de potassium. Mais bientôt, on lui reprocha de nombreux méfaits et entre autres choses, de produire des accidents rappelant ceux de la maladie de Basedow. Trousseau reconnaît les bons résultats que l'iode lui a donné quelquefois. Il cite notamment le cas d'une malade à laquelle de la teinture d'iode fut donnée par erreur : une grande amélioration se produisit. L'erreur reconnue et l'iode supprimé, les accidents se reproduisirent et ne cessèrent que par une nouvelle administration d'iode. Néanmoins, il le proscrit comme dangereux dans de nombreux cas.

Kocher, en décrivant sous le nom d'iod-Basedow les transformations en goîtres à type basedowien de goîtres nodulaires sans phénomènes toxiques, acheva de jeter un discrédit durable sur cette méthode thérapeutique.

Ce n'est que depuis peu qu'un retour vers l'iodothérapie se manifeste. Le professeur Marcel Labbé a été un des premiers en Europe à montrer son influence

heureuse sur le goître exophtalmique, et son emploi se généralise de plus en plus dans ce cas. Nous avons même vu que Plummer en fait un de ses arguments pour dissocier le syndrome hyperthyroïdien du syndrome dysthyroïdien.

Marine, en 1911, montra que l'administration d'iode pouvait amener une rémission clinique, et parallèlement un retour du corps thyroïde vers un aspect histologique normal.

Rienhoff reprit alors la question et il expose le résultat de ses recherches dans différents articles : MM. Mathieu-Pierre Weil et Iselin ont fait connaître ses travaux en France.

Il procède de la façon suivante :

Après un examen clinique très complet, il fait chez tous ses malades des mesures de métabolisme basal en série. Il est en effet universellement reconnu aujourd'hui que l'on possède dans le métabolisme une méthode de première valeur. Tous les auteurs qui examinent en grand nombre des maladies de Basedow sont d'accord pour dire qu'elle n'existe pas sans élévation du métabolisme basal. Certes il serait difficile et dangereux de vouloir établir un parallélisme absolu entre son chiffre et l'intensité du syndrome clinique. Mais le métabolisme basal est, avec l'amaigrissement, un excellent test du fonctionnement de la thyroïde, et sa courbe, associée à la courbe du poids, donne une idée exacte de l'évolution de la maladie de Basedow.

Aussi Rienhoff le recherche-t-il avec le plus grand soin et en série chez tous ses malades. Puis il examine

histologiquement le goût au moment d'une poussée de toxicité; il trouve les lésions classiques de la maladie de Basedow que nous avons décrites dans le chapitre précédent.

Il met alors ses malades à la médication iodée en leur donnant de la solution de lugol à la dose d'un centimètre cube par jour environ. Il les suit attentivement tant au point de vue clinique en notant l'intensité des phénomènes toxiques et les variations de la courbe de poids, que par une recherche régulière, tous les cinq jours, du métabolisme basal dont il trace une courbe. En général, le métabolisme qui avait, avant tout traitement, donné des chiffres situés entre +60 % et +80 %, tombe progressivement jusqu'au-dessous de +20 %. Ayant atteint ce niveau, il fait une thyroïdectomie subtotalaire par ablation des 9/10 de la glande et examine le corps thyroïde au microscope.

Il constate alors dans la glande une transformation très nette. Les vésicules sont de nouveau bien individualisées, et la colloïde qui, avant le traitement iodé, était rare ou absente, a reparu. Le tissu conjonctif est revenu à son apparence normale. Rienhoff appelle *involution* ce retour de la glande thyroïde vers sa structure histologique normale. C'est, à notre avis, un terme impropre et qui, en général, est réservé pour désigner l'atrophie.

Nous l'adopterons cependant pour rendre compte de ses travaux.

Mais alors que le corps thyroïde dans son ensemble a subi ces modifications, il persiste dans son épaisseur

des zones de structure différente branchant sur les régions normales avoisinantes, zones d'étendue variable, parfois microscopiques, parfois de l'étendue d'une tumeur palpable cliniquement.

Rienhoff les classe en deux catégories.

Dans certains cas, au milieu d'une glande évoluée apparaissent des nodules où les vésicules sont hyperplasiées, les cavités vésiculaires virtuelles et la colloïde absente. Ce sont donc des nodules à type histologique de Basedow isolés dans un tissu normal. Ces nodules qui n'ont pas subi l'involution ou ne l'ont subie que peu, sont appelés par Rienhoff nodules d'*hypo-involution*. Ils rappellent absolument, sans qu'il soit possible de faire le diagnostic par le simple examen au microscope, les goîtres nodulaires à type trabéculaire, ou encore les goîtres dits fœtaux de Wolfler.

D'autres zones rappellent la structure normale du corps thyroïde par leur richesse en colloïde et en vésicules bordées de cellules cubiques : elles sont en *involution* normale.

Dans d'autres cas enfin, dans un tissu histologiquement normal, se trouvent des nodules à vésicules inégales, bordées de cellules très plates et parfois de véritables kystes vésiculaires gorgés de colloïde. Cet aspect est pour ainsi dire opposé à l'aspect de la maladie de Basedow. L'involution semble y avoir dépassé le but. Rienhoff les appelle nodules d'*hyperinvolution*. On ne peut qu'être frappé par leur ressemblance absolue avec les goîtres colloïdes ou kystiques dont il

est indispensable de les distinguer histologiquement.

Inversement, si l'on applique un traitement iodé analogue à des malades porteurs d'adénome toxique, on constate dans un certain nombre de cas une diminution nette des phénomènes toxiques, contrairement à ce que prétendait Plummer, et un abaissement du métabolisme basal. Si l'on suit alors par des examens microscopiques l'évolution anatomique des lésions on observe des phénomènes inverses.

Dans un adénome toxique de type *trabéculaire*, on observe la formation de nodules de différentes variétés.

Les uns, non involués ou hypo-involués, ont gardé l'apparence trabéculaire et compacte qu'ils avaient avant l'administration d'iode.

Les autres, involués, ont acquis de petites vésicules garnies d'une colloïde assez peu abondante et parfois intra-cellulaire. C'est le retour au type normal.

D'autres enfin sont *hyper-involués* et criblés de kystes très grands contenant une colloïde abondante, et bordés de cellules plates qui ne font aucune saillie vers l'intérieur de la cavité.

Au contraire, si l'on avait traité un adénome de type *vésiculaire*, l'histologie donne les résultats suivants :

Les nodules *involués* rappellent toujours le type de thyroïde normale.

Les nodules *hypo-involués* ou non-involués sont constitués de kystes colloïdes plus ou moins grands.

Les nodules *hyperinvolués* ont acquis un aspect

trabéculaire plein rappelant la maladie de Basedow.

Nous retrouvons donc ici, chez un même malade, toute la gamme de lésions que nous avons observée en rappelant l'anatomie pathologique de l'adénome toxique et de la maladie de Basedow. Par la médication iodée, on provoque une évolution régressive ou progressive, allant de la disposition trabéculaire pleine à la vésiculation la plus poussée, et inversement de la vésiculation à la disposition trabéculaire.

Les aspects que Plummer a décrit sous le nom d'adénome toxique se retrouvent sans aucune différence dans une maladie de Basedow certaine et histologiquement constatée après le traitement iodé. De la même façon, on passe d'un aspect typique d'adénome toxique à la maladie de Basedow par la même médication. Il y a là un véritable balancement extrêmement net et qui ne laisse aucun doute.

On a donc le droit de conclure avec Rienhoff que l'adénome toxique n'est qu'un stade évolutif de la maladie de Basedow et ne pourrait en aucune façon lui être opposée.

Devant le résultat de ces expériences, Rienhoff a repris quelques anciens cas de maladie de Basedow qui n'avaient jamais été traités par l'iode, mais qui avaient présenté spontanément des phases d'amélioration après une période aiguë. Il en cite six dans lesquels, après la première poussée, apparut un nodule thyroïdien qui par la suite augmenta à chaque nouvelle poussée : examinés au microscope, ces nodules, spontanément constitués, se sont montrés sous l'aspect de nodules d'involution absolument typiques.

OBJECTIONS A LA THEORIE UNICISTE

Les conclusions que Rienhoff tire de ses travaux ne sont pas admises par tous. Si en France, la plupart des auteurs se rattachent à la théorie uniciste du syndrome thyroïdien et admettent facilement des conclusions qui viennent à l'appui de leurs idées, quelques auteurs américains, parmi lesquels il faut surtout citer Plummer et Guthrie, contestent la valeur de ces expériences en s'appuyant sur des données cliniques et expérimentales.

Ils font observer d'abord que tous les signes oculaires nettement observés dans la maladie de Basedow manquent dans la plupart des cas d'adénome toxique. Or si l'on fait ingérer de l'extrait thyroïdien en grande quantité, et si l'on produit ainsi une hyperthyroïdie expérimentale, on observe les signes cliniques de l'adénome toxique et pas d'exophtalmie.

De plus, pour Plummer, le corps thyroïde a comme rôle principal de maintenir la teneur d'iode de l'organisme. Sous l'influence d'une fuite d'iode dont la cause est en dehors du corps thyroïde, il réagit en s'hypertrophiant, mais ne fournit plus qu'une thyroxine viciée, incomplètement iodée (d'où le terme dysthyroïdie). Il est alors normal de fournir de l'iode à l'organisme pour soulager le travail de la glande.

Si au contraire on donnait de l'iode dans une hyperthyroïdie comme l'adénome toxique, on augmenterait les accidents. Et très souvent les faits viennent confirmer la théorie, ainsi que l'avait montré Kocher en décrivant l'iod-Basedow.

A cela on peut répondre tout d'abord que le syndrome oculaire dans une maladie de Basedow franche, à métabolisme basal très augmenté, et signes histologiques indubitables, n'est pas toujours aussi net que le dit Plummer. Dans une statistique publiée par Gilbert Dreyfus et qui porte sur 142 cas, on trouve :

De l'exophtalmie dans.....	47 %
L'élargissement de la fente palpébrale sans exophtalmie	10 %
Le simple éclat brillant du regard.....	11 %
L'absence de tout signe oculaire anormal....	22 %

Dans les cas restants, l'un quelconque des petits signes oculo-basedowiens à l'état isolé.

Enfin, les auteurs lyonnais Florence, Creyssel et Enselme ont montré qu'il existe des adénomes toxiques avec des signes oculaires. On peut en conclure que l'exophtalmie n'a pas une valeur diagnostique absolue et que l'on ne peut se baser sur elle seule pour trancher un diagnostic entre maladie de Basedow et adénome toxique.

On peut d'ailleurs discuter de même tous les signes cliniques que Plummer et les partisans de la théorie dualiste donnent comme caractéristiques de l'adénome toxique.

Pour Boothby, l'âge de la malade au moment de l'installation des troubles thyro-toxiques serait moins avancé dans la maladie de Basedow que dans l'adénome toxique. Dans la statistique de Gilbert Dreyfus, l'adénome toxique s'installe 5 fois avant 25 ans, 11 fois entre 30 et 40 ans, 11 fois entre 40 et 50 ans. Ces chiffres ne sont pas très différents de ceux de la maladie de Basedow.

Les troubles vaso-moteurs qui devraient être rares dans l'adénome toxique sont trouvés par le même auteur dans 82 % des goîtres basedowifiés et dans 86 % des cas de Basedow vrai. Il en est de même pour les troubles psychiques.

L'aspect du corps thyroïde n'est pas plus caractéristique, mais au contraire sujet aux plus grandes divergences.

L'évolution, au lieu de se montrer lente, régulière, continue, progressive, est au contraire bien souvent entrecoupée de poussées paroxystiques ou de séductions passagères.

Enfin, le métabolisme basal devrait être inférieur à +30 % ou +35 %. En fait, il se montre parfois très élevé, atteignant et dépassant même dans quelques cas 100 %, et variable dans d'assez grandes proportions selon les différents examens.

A l'argument de Plummer basé sur l'inefficacité ou le danger de l'administration d'iode dans l'adénome toxique, on peut désormais opposer les expériences de Rienoff qui montre son action bienfaisante dans 40 cas sur 60 et son influence sur l'involution de la glande. Les faits cliniques d'amélioration de l'adéno-

me toxique par l'iode ne sont pas rares et de nombreux auteurs, Marcel Labbé, Gilbert Dreyfus, Graham, Dautrebande et Lemort, Florence et ses collaborateurs l'emploient avec succès dans tous les cas. Il existe des cas d'iodo-résistance dans l'adénome toxique — probablement explicables par l'existence des nodules d'hypo-involution — mais ils ne sont pas plus fréquents que ceux d'iodo-résistance de la maladie de Basedow. Maranon même ne traite par l'iode que les goîtres basedowifiés à métabolisme basal peu élevé.

A ces arguments cliniques, s'ajoutent désormais ceux de Rienhoff et tout d'abord la notion des nodules d'involution qu'il est absolument impossible de différencier des adénomes toxiques. Et c'est là une objection primordiale, les conceptions pathogéniques de Plummer étant en grande partie basées sur les différences histologiques. De plus, il existe des goîtres exophtalmiques cliniquement typiques qui contiennent des nodules perceptibles lorsqu'on les coupe.

Zimmermann arrive aux mêmes résultats que Rienhoff. Enfin, Williamson et Pearse, examinant des goîtres exophtalmiques qui n'avaient jamais subi aucun traitement iodé, mais avaient été seulement traités par l'ablation des 9/10 de la glande, montrent la réapparition de la colloïde, ce qui vient infirmer la théorie de la dysthyroïdie : en effet, si l'hyperplasie vésiculaire était due à une réaction secondaire de la thyroïde pour lutter contre la fuite d'iode, la suppression d'une partie de la glande devrait augmenter encore ces lésions et non les guérir.

OBSERVATIONS

Les travaux de Rienhoff ont suscité un grand intérêt et l'involution du corps thyroïde sous l'influence de l'iode par son importance pathogénique et thérapeutique mérite d'être étudiée avec soin et confirmée par d'autres auteurs.

Deux malades, hospitalisées dans le service de clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu de Rouen ont été minutieusement suivies et examinées par M. le docteur Petit qui a bien voulu nous communiquer leurs observations. M. Cailliau les a éclairées par le compte rendu des examens histologiques. Ces observations sont particulièrement intéressantes parce qu'elles concernent, la première une maladie de Basedow, la deuxième un adénome toxique. Elles ont été opérées le même jour, et présentées à la Société de médecine de Rouen, le lundi 10 novembre 1930.

OBSERVATION I

Madame L..., âgée de 32 ans, est entrée en mars dernier à l'Hôtel-Dieu: c'est un goître exophtalmique avec un tableau complet. La tétrade symptomatique est au maximum: gros goître parenchymateux prenant toute la glande avec toutefois prédominance à droite, exophtalmie très prononcée, tachycardie (pouls 130 et

140), tremblements, ajoutons troubles vaso-moteurs très prononcés avec crises sudorales, troubles psychiques et amaigrissement inquiétant (douze livres dans les cinq dernières semaines). Ne pouvant compléter l'observation par une recherche du métabolisme, on met la malade au repos complet et on commence immédiatement le traitement iodé, en demandant de peser régulièrement la malade.

L'accroissement du poids, marche de pair avec le métabolisme que l'on pouvait apprécier. Le traitement iodé fut poursuivi jusqu'au 27 mai, date à laquelle eut lieu l'intervention. La malade n'avait pas quitté le lit depuis son entrée à l'hôpital. De 140, son poids était retombé entre 100 et 120. Le poids était de 55 kilogs alors qu'à l'arrivée il était de 51 kilogs. Comme seul traitement préopératoire immédiat, V gouttes de digitale la semaine précédant l'intervention.

L'opération pratiquée à l'anesthésie locale, consista en une hémithyroïdectomie droite. Le douzième jour, la malade quittait l'hôpital. A ce moment le poids était redescendu à 100, l'exophtalmie avait rétrocedé complètement à droite (côté opéré) mais persistait à gauche. Les tremblements ne paraissaient pas améliorés. Revue dans les premiers jours de juillet, la malade a un état général parfait, elle a engraisé de 1 kg. 1/2. Son poids reste à 100, les tremblements persistent, il n'y a plus d'exophtalmie ou très légèrement à gauche; le métabolisme pratiqué par le docteur Guerbet est normal-38. Notons que la malade n'a suivi aucun traitement iodé. En octobre l'amélioration a progressé, le malade est méconnaissable; depuis son opération elle a engraisé de 15 livres, l'exophtalmie a complètement disparu,

l'émotivité, les troubles psychiques ont régressé dans une énorme proportion, les tremblements paraissent moins forts, mais sont encore très nets, le pouls est toujours aux environs de 100, grimpant à 120-125 au moindre effort à l'occasion d'un examen.

Il y a donc une amélioration considérable, mais amélioration paraissant surtout porter sur les troubles d'hyperthyroïdisme (amaigrissement), car beaucoup de signes sympathicotoniques persistent plus ou moins développés.

On n'avait-il est vrai, enlevé que les deux tiers de la glande, alors que l'on conseille d'en enlever les neuf dixièmes.

L'examen histologique de la pièce opératoire, fait par le professeur Cailliau, avait donné les résultats suivants:

a) La glande thyroïde, tend à reprendre la structure normales; des nodules d'involution apparaissent; tandis que dans les zones extra-nodulaires, la glande ne comporte que des vésicules rares, petites, presque dépourvues de colloïde, et que souvent elle offre l'aspect de trabécules pleines, traduisant l'hypertrophie et l'hyperplasie du Basedow, dans les nodules elle récupère partiellement les vésicules et la colloïde.

L'examen montre:

1° Des images de nodules peu involués, constitués de trabécules où les cellules épithéliales élevées ne laissant entre elles que des cavités virtuelles, mélangées cependant de vésicules petites, souvent vides, parfois remplies de colloïde peu consistante.

2° Des zones largement involuées où la différenciation vésiculaire est franche les cellules glandulaires moins

hautes entourant une colloïde, dense, homogène, rappelant celle de la glande normale, dont on peut voir la densité, l'homogénéité et l'acidophilie.

Certains groupes vésiculaires ont tendance à subir l'ectasie kystique par exagération de la différenciation vésiculaire.

OBSERVATION II

Madame C..., âgée de 23 ans, a vu apparaître depuis 3 ans peu après son mariage, un petit goître bien circonscrit. Depuis un an, ce goître lui paraît avoir grossi, en même temps sont apparus des troubles psychiques (crises de larmes, émotivité, etc...) troubles menstruels allant jusqu'à l'aménorrhée complète, perte de poids de 4 kg. 1/2 dans les 9 derniers mois.

Cette malade vue le 5 avril 1930, présentait un goître du volume d'un œuf, bien circonscrit, probablement kystique car assez tendu. Battements assez violents des vaisseaux du cou, pas d'exophtalmie, mais léger tremblement des mains. Pouls à 124, et dépassant 135 à l'occasion d'un examen.

Le tableau d'adénome toxique paraissait évident. Malheureusement, on ne put l'appuyer par une recherche du métabolisme.

La malade fut mise au repos complet pendant plus de six semaines et soumise au traitement iodé. Comme pour l'autre opérée, huit jours avant l'intervention une cure digitalique fut instituée; à ce moment le poids avait augmenté de 3 livres, mais il n'y avait pas de modifications notables du côté du pouls. L'opération, pratiquée le 27 mai à l'anesthésie locale fut des plus simples: énucléation d'un goître en partie kystique, en partie parenchymateux du volume d'une petite manda-

rine et nettement plus gros que ne nous l'avait fait prévoir l'examen.

La malade est sortante le quatrième jour: les fils sont enlevés le sixième. Revenue six semaines après, on constate une véritable transformation; cette fois la guérison est complète. Tous les symptômes ont disparu. Sans traitement iodé, la malade a engraisé de 2 kilogs. Le pouls est à 80, il n'y a plus de battement des vaisseaux du cou, pas de tremblements des mains. Règles normales. Les troubles psychiques ont aussi disparu. En fin octobre, la guérison s'était entièrement maintenue.

A l'examen de la *pièce opératoire*, M. le professeur Caillaud avait observé des nodules d'involution traduisant la tendance de la glande à retrouver sa structure normale.

En dehors des nodules, on constate les lésions de l'adénome vésiculaire, c'est-à-dire de larges vésicules, ectasiées avec épithélium aplati et colloïde dense, très chromatique acédophile, remplissant et distendant les vésicules, infiltrant le stroma ambiant.

Traduisant l'involution au sens de Rienhoff, des nodules se distinguent des zones précédentes par les faibles dimensions et le nombre restreint des vésicules plus espacées, dont l'épithélium est surélevé, la colloïde moins dense, moins acidophile. Entre ces vésicules minuscules sont de larges espaces de tissu glandulaire plein, l'ensemble accusant une régression manifeste, malgré la persistance de quelques ectasies kystiques discrètes.

Plus rarement, en des zones hypo-involuées, le tissu glandulaire est constitué de travées pleines où la colloïde ne se décèle que dans les cellules et dans le

stroma, comme on le voit dans les adénomes foetaux de Wolfler.

Ainsi ces observations viennent corroborer les travaux de Rienhoff. Dans la première, l'iode a entraîné la vésiculation d'une thyroïde constituée de travées pleines.

Dans la deuxième, il a provoqué une régression foétale, plus ou moins complète sur une glande vésiculaire et kystique.

On peut dire qu'il tend à ramener le corps thyroïde vers son état normal, que l'on parte de l'aspect histologique trabéculé de la maladie de Basedow ou de l'aspect vésiculeux et kystique de l'adénome toxique. Et, en certaines zones, moins évoluées des coupes soumises à l'examen, on suit en quelque sorte cette transformation, en notant l'association des images de régression et de différenciation vésiculaire.

De ces constatations, peuvent être tirées plusieurs conclusions.

Tout d'abord des conclusions d'ordre dogmatique. Il est impossible de distinguer un nodule d'involution d'un adénome toxique. D'autre part, le seul traitement iodé suffit à provoquer le passage de l'une à l'autre de ces affections, et l'on peut même assister à cette évolution sans l'administration d'aucun traitement. Il ne s'agit donc pas de deux faits distincts, mais seulement de deux états consécutifs d'un seul et même syndrome d'hyperthyroïdie.

L'opinion pathogénique de Plummer faisant une distinction nette entre hyperthyroïdie et dysthyroïdie semble infirmée par les travaux de Rienhoff dont nous avons constaté le bien-fondé dans les observations que nous avons rapportées. On sait d'ailleurs que pour plusieurs auteurs, l'adénome ne serait pas toxique par lui-même, mais agirait sur le tissu voisin comme une épine irritative en produisant une hyperplasme épithéliale d'où résulterait la toxicose.

Faut-il pousser cette conclusion jusqu'à l'extrême et dire que tout ce qui est actuellement compris sous le nom d'adénome toxique n'est autre chose qu'une maladie de Basidow. Nous n'oserions l'affirmer.

De nombreux chirurgiens insistent sur le fait que l'ablation chirurgicale d'un goître nodulaire toxique est suivie dans presque tous les cas d'une guérison absolue sans que persiste aucun signe de toxicité. Dans la maladie de Bosidow au contraire, la guérison est rarement complète. Les malades restent des instables (S. Blondin), instables digestifs, cardiaques, psychiques. Et il est bien difficile de promettre aux malades une guérison complète.

Doit-on chercher la cause de ces persistance dans le fait que l'ablation du corps thyroïde basedowien est nécessairement incomplète et laisse une quantité de glande suffisante pour provoquer des symptômes d'hyperthyroïdie. C'est possible, mais il est difficile de l'affirmer, les travaux de Williamson et Pearse montrent d'ailleurs des cas où l'ablation chirurgicale ramena une structure histologique normale.

On sait d'ailleurs la grande part que prend le sympathique dans la maladie de Basedow et que c'est au syndrome de sympathicotomie que l'on doit attribuer précisément cette instabilité, ces tachycardies, ces névroses qui persistent après l'ablation de la glande. L'examen du métabolisme basal montre dans tels cas une élévation extrêmement faible; le réflexe oculocardiaque et les différents tests pharmaco-dynamiques proposés, ne donnent pas de certitude absolue. Il s'agit là de faits encore obscurs et discutés et il est difficile d'en tirer dès maintenant une conclusion trop absolue.

Une conclusion thérapeutique se dégage aussi des expériences de Rienhoff: l'influence de l'iode histologiquement constatée sur la maladie de Basedow et l'adénome toxique. Nous ne prétendons pas que dans tous les cas il amène une guérison absolue et définitive. Les cas d'iode résistances sont assez nombreux, dans lesquels l'iode n'amène qu'une amélioration passagère ou n'amène aucune amélioration.

Deux camps opposés sont en présence au sujet de son utilisation. Pour les uns l'iode, sans aucun doute agit, mais ne peut être utilisé que comme médication pré et post-opératoire pour amener une sédation de phénomènes toxiques et prévenir les poussées d'hyperthyroï-

disme après l'opération. Si l'on agit ainsi, c'est un médicament excellent et même indispensable. Cette opinion a été soutenue par Plummer, Boothby, Lahey, et récemment par Bérard et Peycelon, et Roland qui considère plus spécialement le cas de l'adénome toxique.

Pour d'autres (Marcel Labbé, Gilbert-Dreyfus), l'iode serait capable d'agir non seulement immédiatement, mais pendant toute l'évolution de la maladie de Basedow et serait dans la plupart des cas préférable aux résultats peu certains de l'intervention chirurgicale.

Nous croyons devoir adopter avec Rienhoff une conclusion qui s'inspire de ces deux théories.

On administrera de l'iode sous forme de teinture d'iode ou mieux de solution de lugol, dont on prescrira 20 ou 30 gouttes par jour, par doses fractionnées après un examen clinique très sérieux et une recherche du métabolisme basal. Au bout d'une dizaine de jours, on fera une nouvelle recherche du métabolisme. S'il n'a baissé on augmente la dose de lugol, que l'on peut pousser progressivement jusqu'à 100 gouttes.

Si l'amélioration est nette et si le métabolisme basal descend progressivement jusqu'à un chiffre peu supérieur à la normale, on s'en tiendra au traitement iodé, en l'adaptant exactement aux nécessités de la maladie.

Nous ferons cependant une exception pour l'adénome toxique bien encapsulé: les résultats généralement bons du traitement chirurgical doivent inciter à une ablation du goître beaucoup plus fréquemment.

Si l'amélioration est nulle ou insuffisante, ou, si à une amélioration passagère succède une nouvelle exagération des phénomènes toxiques « le traitement chirurgical sera appliqué après échec du traitement iodé...

sans exagérer la durée de cette première période thérapeutique » (Sylvain Blondin).

Il consistera dans tous les cas en une ablation des 9/10^e de la glande. L'énucléation simple d'un seul noyau toxique, autrefois considérée comme suffisante, est abandonnée par la majorité des chirurgiens, qui ne traitent pas différemment l'adénome toxique et la maladie de Basedaw. Mais le traitement iodé ne doit pas être abandonné pour cela. Il est au contraire nécessaire de l'administrer avant l'opération s'il ne l'a pas encore été, et de le continuer après pour éviter les accidents d'hyperthyroïdisme assez souvent observés. (*Bérard, Peycelon, Roland*).

CONCLUSIONS

1° Les lésions anatomo-pathologiques de la maladie de Basedow et de l'adénome toxique peuvent être assimilées soit à une régression vers l'aspect fœtal trabéculaire, soit à une évolution vers une vésiculation excessive.

2° Le traitement iodé produit un retour vers l'aspect histologique normal : vésiculation dans la maladie de Basedow ou régression des kystes colloïdes de l'adénome toxique vers des vésicules normales. Cette « involution » ne se fait pas également dans toute la glande, mais des nodules d'hyper-involution ou d'hypo-involution se forment dans une glande involuée.

3° La plupart des adénomes toxiques ne peuvent être distingués histologiquement des nodules d'hyper ou d'hypo-involution d'une maladie de Basedow. Il n'y a donc pas lieu de faire de ces affections deux syndromes distincts, mais seulement deux états d'une même hyperthyroïdie.

4° Au point de vue thérapeutique, il est bon d'administrer un traitement iodé dans tous les cas. En cas d'échec on doit s'adresser au traitement chirurgical qui consiste en une ablation des 9/10 de la glande. Mais le traitement iodé conserve alors toutes ses indications en tant que médication pré et post-opératoire.

V : Le Président de la thèse,

LÉPER

Vu : Le Doyen,

BALTHAZRAD

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

BÉRARD et DUNET. — Les adénomes thyroïdiens toxiques. Presse médicale, 23 juin 1928.

SYLVAIN BLONDIN. — Thérapeutique de la maladie de Basedow. Thèse de Paris, 1930.

DAUTREBANDE. — La classification physio-pathologique des goîtres. Presse médicale, 22 janvier 1927, p. 97.

— Classification nouvelle des états thyroïdiens. Traitement iodé. Bull. Soc. Chir. Hôp. Bruxelles, 23 mars 1929. Annales de Médecine, octobre 1929.

DAUTREBANDE et LEMORT. — Les adénomes toxiques impalpables. Presse médicale, 27 août 1927.

DUNHILL. — The place of surgery in the treatment of toxic goiter. But. med. journ., p. 771-774, octobre 1927.

FLORENCE, ENSELME et CREYSEL. — Recherches sur le métabolisme basal dans les affections thyroïdiennes.

Journal de médecine de Lyon, IX, p. 157-159, 5 mars 1929.

GARNIER et HUGUENIN. — Le corps thyroïde dans
Traité de physiologie normale et pathologique de
Roger.

GILBERT DREYFUS. — L'hyperthyroïdisme et son traitement. Thèse de Paris, 1930.

— Le problème de l'adénome thyroïdien toxique.
Gazette des Hôpitaux, 1929, p. 1417.

GRAHAM et CUTLER. — G. exophtalmique et adénome
toxique, leur réponse similaire à l'iode. *Annals of
Surgery*, 1926, p. 497.

GUTHRIE. — The present day approach to the patient
vith hyperthyroïdism. *Amer. journ. of Sury. T. III*,
p. 151, août 1927.

KLINE. — The origine of adénomatons goiters. *Amer.
journ. Pathol.*, p. 235, 1925.

KOCHER. — Ueber Iod. Basedow.

MARINE et LENHARDT. — Iode et corps thyroïde. *Arch.
Int. Médecine*, 1919.

PEYCELON. — Du traitement chirurgical de la maladie
de Basedow. Thèse de Lyon, 1929.

— Le traitement iodé dans la maladie de Basedow.
Gaz. Hôp., 30 mars 1929, p. 497-503.

PLUMMER. — The clinical and pathological relation
ship of simple and exophtalmic goiter. Amer. Journ.
of Med.-Science. T. CXLVI, p. 730, 1923.

RIENHOFF. — The histological changes brought about
in cases of exophtalmic goiter by administration of
iodine. Bull. Johns Hopkins Hosp. T. 37, p. 285-306,
novembre 1927.

— Involutional or regressive changes in the thyroid
gland in cases of exophtalmic goiter. Arch. Surg.,
t. XIII, p. 391-425, septembre 1906.

— Hyperthyroidism. Intern. Surg. . Vol. III,
n° 3, mars 1927.

— Maladies de la glande thyroïde dans Lewis system
of surgery. Saunders, édit., 1929.

RIENHOFF et DEAN-LEWIS. — Relations of hyperthy-
roidism to benign tumors of the thyroïde. Arch.
Surg. T. XVI, n° 79, 1928.

ROLAND. — L'adénome toxique. Th. Lyon, 1929.

WILLIAMSON et PEARSE. — Evidence drawn from a
study of the therapeutic of Graves disease of two

fonctions in the thyroïd physiology. Quaterly journ. of Med., oct. 1928, p. 20-31.

ZIMMERMANN. — A simple conception of the pathology of the thyroïd gland. Surg. Gyn. Obst., n° 47, p. 495-505, décembre 1928.

Imp. de la Faculté de Médecine., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris
